



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*Esteatosis hepática no alcohólica en
pacientes pediátricas con síndrome de Turner
en el Hospital Infantil de México Federico Gómez*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA XIMENA TENGANÁ DELGADO

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

DR. MARIO MOLINA DÍAZ

MÉXICO, D. F. Febrero 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de enseñanza y desarrollo académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mario Molina Díaz', written over a faint, illegible stamp or background.

Dr. Mario Molina Díaz

Medico adscrito departamento de Endocrinología

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DEDICATORIA

A Dios por permitirme lograr un sueño. A mi familia por su apoyo y esfuerzo para ayudarme a cumplir mis metas y objetivos profesionales.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
1. RESUMEN	5
2. Introducción	6
3. Marco teórico	12
4. Antecedentes	23
5. Planteamiento del problema	24
6. Justificación	27
7. Objetivos	28
8. Material y métodos	29
9. Plan de análisis estadístico	30
10. Descripción de variables	31
11. Resultados	38
12. Discusión	42
13. Conclusión	46
14. Limitación de estudio	48
15. Cronograma de actividades	49
16. Referencias bibliográficas	50
17. Anexos	53

1. RESUMEN

El síndrome de Turner es la anomalía cromosómica más común en mujeres y está asociada a varias comorbilidades. Comúnmente resulta de la monosomía 45X que se diagnostica en el cariotipo. La obesidad y alteraciones del metabolismo de lípidos y carbohidratos predisponen a un riesgo mayor para desarrollo de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, siendo la enfermedad de hígado graso no alcohólico, la manifestación hepática del síndrome metabólico y motivo de estudio.

Nosotros evaluamos 44 pacientes en edad pediátrica que acuden a la clínica de síndrome de Turner del Hospital Infantil de México Federico Gómez, donde establecimos la frecuencia de esteatosis hepática y describimos las características somatométricas, estado nutricional y perfil bioquímico para buscar asociación entre ellas.

La prevalencia de esteatosis hepática en niñas y adolescentes con síndrome de Turner fue de 20.45%, teniendo en cuenta que variables como el peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura y la tensión arterial, tienen un efecto significativo sobre el desarrollo de esteatosis hepática. Además el 18.1% de pacientes con ST presentaron síndrome metabólico en asociación con esteatosis hepática.

Como conclusión, la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes en edad pediátrica con síndrome de Turner es elevada y existe asociación con síndrome metabólico, siendo la circunferencia abdominal, un buen predictor de desarrollo de esteatosis hepática en niñas y adolescentes con síndrome de Turner.

2. Introducción

El síndrome de Turner (ST) es una alteración genética caracterizada por la presencia de un cromosoma X anormal o ausente por una disyunción incompleta durante la gametogénesis o por pérdida cromosómica en la mitosis inicial del feto. La prevalencia es 1:2000 a 1:5000 nacidos vivos femeninos aproximadamente; sin embargo, puede ser una entidad subdiagnosticada, dado que mujeres con características fenotípicas leves pueden permanecer sin diagnosticar.^{17,19.}

Aproximadamente el 50 a 60% de niñas con TS se reportan con cariotipo 45X, forma más frecuente de presentación citogenética (monosomía); un 20% tienen alteraciones estructurales del cromosoma X como anillos, isocromosomas, brazo largo y deleciones parciales del brazo corto; y el 30% tienen patrones de mosaicismo (cariotipo que tiene 2 o más distintos tipos de células) envolviendo al cromosoma X como 45,X/ 46,XX; 45x/46,X,i(X) y 45,X/46,XY. Las pacientes con 45X tienen fenotipos más notorios desde el nacimiento, mientras que los mosaicos pueden pasar desapercibidos¹. Aproximadamente 5% tienen material cromosómico Y que confiere un riesgo de 15 a 30% de desarrollar gonadoblastoma.²²

La presentación clínica del síndrome de Turner es variada y depende de la edad y el cariotipo o variación cromosómica. El diagnóstico puede ser prenatal a partir de la evidencia por ultrasonido de higroma quístico, hidrops fetal y defectos cardíacos y cariotipo obtenido por la punción de vellosidades coriónicas.^{19,22}

En el periodo neonatal, uno de los hallazgos más típicos es la presencia de edema en el dorso de pies y manos (linfoidea), consecuencia de una alteración en el drenaje linfático, dejando otros estigmas como cuello alado, implantación baja del cabello y el

despegamiento de los pabellones auriculares. En contraste, niñas con ausencia de estas características no son frecuentemente diagnosticadas hasta la niñez tardía y/o adolescencia cuando son estudiadas por estatura corta y/o retraso en la pubertad; ó en la edad adulta por falla ovárica prematura. ^{22,17}

La estatura corta es la anormalidad física más común y afecta a todas las mujeres con ST, la talla final varía en función del país de origen y se sitúa 20 - 22cm debajo de la media poblacional y las pacientes requieren de tratamiento con hormona de crecimiento para mejorar su talla final. ¹⁹

Las anormalidades cardiovasculares son reconocidas como las anomalías clínicamente más significativas del ST como son la coartación de aorta y defectos obstructivos del lado izquierdo. Dentro de las alteraciones no estructurales, la hipertensión, defectos de la conducción cardíaca o prolapso de válvula mitral son más comunes en estas pacientes con respecto a la población general en aproximadamente el 16%. ^{8,1} La hipertensión afecta cerca del 30% de niñas con ST, independientemente de defectos congénitos renales y/o cardiovasculares. ^{1,22}

Las malformaciones renales ocurren en el 35 – 40% de individuos con ST, de las cuales, la mitad corresponde a alteraciones en el sistema colector; y la otra mitad a anormalidades de posición, siendo la más común: riñón en herradura.

Auto-anticuerpos y enfermedades autoinmunes son más comunes en individuos con ST con respecto a la población general, los más frecuentes son: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Cerca del 50% de pacientes pediátricos con ST tienen hipotiroidismo o anticuerpos anti-tiroideos positivos. Otras

entidades autoinmunes asociadas son alopecia, vitíligo, psoriasis y artritis reumatoide juvenil.¹⁰

La mayoría de niñas con ST tienen falla gonadal y retraso en la pubertad, sin embargo algunas niñas entran en la pubertad a una típica edad. No obstante, la existencia de un amplio rango de pacientes con disfunción gonadal en ST, hace difícil predecir con exactitud quien iniciará espontáneamente la pubertad y quien no, muchas de ellas requiriendo manejo con terapia estrogénica de feminización.

La osteopenia está presente en forma precoz en la infancia y puede tener relación con un defecto primario de la matriz ósea. En más del 85% de pacientes con ST se presenta retraso de la edad ósea; y en niñas en edad prepuberal existe disminución del depósito y recambio óseo, reflejado en niveles de marcadores de formación de hueso disminuidos y osteopenia radiográfica.^{22,17}

Los trastornos del oído y audición son problemas comunes entre niñas y mujeres con ST, la mayoría sufren pérdida de la audición conductiva secundario a otitis media recurrente durante la infancia y la niñez. La morbilidad ocular es igualmente común, el estrabismo se presenta en aproximadamente un tercio de pacientes con ST, además de déficit en las habilidades visuales espaciales/perceptuales. También existen discapacidades de aprendizaje por la presencia de déficit neurocognitivo y problemas en el funcionamiento psicosocial.

A nivel gastrointestinal se pueden encontrar telangiectasias y hemangiomas que pueden producir hemorragias digestivas.

Dentro de las alteraciones metabólicas en el ST, la dislipidemia es prevalente en pacientes con ST desde la niñez y es dinámico con la edad y la pubertad. En la edad pediátrica, se han descrito mayores niveles de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad; y niveles elevados de colesterol sérico en niñas mayores de 11 años, se han correlacionado con la presencia de falla ovárica primaria.¹

Aproximadamente el 35% de niñas con ST tienen anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos que varía de acuerdo al cariotipo. Encontrando que los mosaicismos tienen menor frecuencia de glucosa de ayuno alterada o intolerancia a los carbohidratos en comparación a la monosomía; y la diabetes mellitus 2 (DM2) es cuatro veces más común en pacientes con ST en comparación de niñas y adolescentes sanas ^{1,6}

Se ha establecido que en pacientes con ST existe intolerancia a la glucosa debido a la disminución de la secreción de insulina por disfunción de las células beta, así como resistencia a la acción de la insulina.¹ Además, se ha documentado que el índice de masa corporal (IMC) comienza a incrementarse alrededor de los 9 años, existiendo predisposición al sobrepeso y obesidad. La obesidad en ST puede ser en apariencia mayor dada la talla baja que presentan debido también a extremidades inferiores relativamente cortas y mayor circunferencia de cintura secundaria a incremento en la grasa visceral que es metabólicamente más activa contribuyendo al desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y DM2. ¹

El síndrome metabólico (SM) comprende un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluye hipertensión, obesidad abdominal y alteración del metabolismo de la glucosa, presentes en pacientes con ST y que confiere resultados cardiovasculares adversos en la edad adulta. Se ha establecido que la tanto resistencia a la insulina como la obesidad

abdominal se destacan como factores principales para el desarrollo de SM, pero ésta última con mayor fuerza de asociación, dado que los pacientes con circunferencia de cintura elevada, tienen 2,3 mayor riesgo de tener síndrome metabólico que los que tienen circunferencia de cintura menor.¹ Se ha observado que las personas con grados mayores de adiposidad central desarrollan el síndrome con más frecuencia que aquellas con distribución periférica de la grasa corporal.

No existen criterios uniformes para el diagnóstico de SM en niños y adolescentes, en general el síndrome metabólico es definido por la presencia de tres o más de los siguientes componentes: 1) obesidad central (circunferencia de la cintura \geq a la percentil 75 de acuerdo a las gráficas de Fernández y col), 2) concentraciones elevadas de triglicéridos (\geq percentila 90 de acuerdo a percentilas de la NHANESIII), 3) niveles de C-HDL bajos (\leq 5 percentil del NHANESIII), 4) presión arterial elevada (sistólica o diastólica \geq a la percentila 90 para la edad, género y altura por Task force), o 5)) niveles de glucosa de ayuno elevados (\geq 100 mg/dL de acuerdo a la ADA).

Existe limitada información sobre la prevalencia de síndrome metabólico y síndrome de Turner, sin embargo estudios como el realizado en el 2014, por Calcaterra y col, en una corte de 85 pacientes adultas con ST, reportaron una prevalencia de 4.7% de síndrome metabólico, donde 12.5% eran pacientes obesas y 4.3% no obesas.^{1,6}

Además del riesgo cardiovascular, otra comorbilidad de obesidad y síndrome metabólico es la esteatosis hepática no alcohólica, la cual constituye una entidad patológica caracterizada por una acumulación de componente graso a nivel hepático. Dentro de los factores causales de esteatosis hepática, el de mayor importancia que contribuye al su desarrollo, es la resistencia a la insulina, también encontrada en pacientes con ST.²⁴ La

obesidad está fuertemente asociada con hígado graso no alcohólico, siendo un 75% más alto en personas obesas y donde la obesidad central se convierte en factor de riesgo, aun en pacientes con IMC normal.²⁴

El compromiso hepático es frecuente en pacientes adolescentes y adultos con síndrome turner. La prevalencia de pruebas hepáticas anormales se encuentra en un rango de 20 a 80% en pacientes de mayor edad, como la elevación de aminotrasferasas, gama glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina(FA).⁷

En un estudio realizado por McCarthy y cols., con una corte de 100 niñas con síndrome de Turner entre los 7 y 17 años, evaluado prospectivamente en el instituto nacional de la salud infantil de Estados Unidos desde el 2001, se encontraron alteraciones en la función hepática manifestada con elevación de ALT y AST en el 27% de las niñas estudiadas, la mayoría de estas niñas con ultrasonido hepático normal; mientras que infiltración grasa hepática fue detectada en el 20% de estas, la mayoría con pruebas de función hepática normales.¹⁰

Los desordenes metabólicos, los cuales están relacionados con el sobrepeso en pacientes con síndrome de Turner se han relacionado con anomalías hepáticas como esteatosis, esteatofibrosis y esteatohepatitis, englobados dentro de la enfermedad de hígado graso no alcohólico; los cuales son escasamente documentados y son motivo de nuestro estudio.

3. Marco Teórico

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) se ha convertido en un problema emergente y una causa común de enfermedad hepática crónica en niños. La enfermedad de hígado graso es frecuentemente vista en niños en ausencia de un defecto metabólico hereditario o una causa específica, sin embargo la gran mayoría de estos niños presentan obesidad y resistencia a la insulina.^{2,3,15} El estudio NHANES (*National health and nutrition examination survey (1999 – 2004)*), en una muestra de 5,586 adolescentes entre 12 y 19 años, concluyó que la obesidad infantil es un factor determinante en el desarrollo de NAFLD; además el análisis de transaminasas demostró que la elevación de la ALT, es el biomarcador más útil encontrado en niños con NAFLD, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática.^{15,21}

La enfermedad de hígado graso no alcohólica es la causa más frecuente de hepatitis crónica en niños, con una prevalencia de 22.5 a 52.8%; aunque la prevalencia exacta de NAFLD en pacientes pediátricos es aún desconocida, reciente información epidemiológica indica que afecta aproximadamente del 3% al 10% de la población pediátrica general.^{2,15} Desde el punto de vista geográfico, su prevalencia es mayor en Estados Unidos y sujetos de origen hispanico. La prevalencia de NAFLD juvenil depende de la población estudiada, se estima en cifras inferiores del 10% para la población general, frente al 70 – 75% estimado aproximadamente entre la población juvenil con obesidad.²

En estudios como el desarrollado en Japón, por Tominaga y colaboradores; a partir de 819 alumnos en edad escolar, se determinó una prevalencia de 2.6% de esteatosis hepática no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) detectada por ultrasonido,

encontrando una alta asociación de valores por encima de 15 del índice de masa corporal (IMC); con mayor probabilidad de desarrollar esteatosis hepática.²⁷

La prevalencia de NAFLD incrementa con la edad y el más importante aumento coincide con la pubertad temprana. Estudios demuestran que la NAFLD es la anomalía hepática más común en niños entre 2 y 19 años.¹³ En la actualidad, se ha demostrado un aumento en la prevalencia de la etiología metabólica de NAFLD de 22.5 a 52.8%, extendiéndose a la población infantil debido a la alta prevalencia de sobrepeso, obesidad y DM tipo 2; además, de énfasis particularmente en la asociación de alteraciones hormonales y el desarrollo de NASH. Algunos de los desordenes incluyen síndrome de Bardet – Biedl, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hipotiroidismo severo, deficiencia de hormona de crecimiento, deficiencia parcial de α 1-antitripsina.^{14,21,24}

El exceso de peso y la terapia de remplazo estrogénico han sido propuestas como causa de la elevación de enzimas hepáticas, sin embargo se ha demostrado definitivamente que la terapia estrogénica no causa toxicidad hepática, pero el exceso de peso sigue siendo una de las causas más frecuente de anomalías de pruebas hepáticas en esta población en particular.^{8,18} La biopsia hepática fue desarrollada, se identificaron 3 tipos principales de lesiones: esteatosis, seguido de cambios nodulares de la arquitectura hepática y lesiones biliares.

Patogénesis

La patogénesis de NAFLD es multifactorial. En niños con NAFLD es frecuente encontrar estilos de vida sedentarios y dietas hipercalóricas que generan incremento progresivo del IMC y adiposidad visceral; sin embargo, también se han identificado causas genéticas y

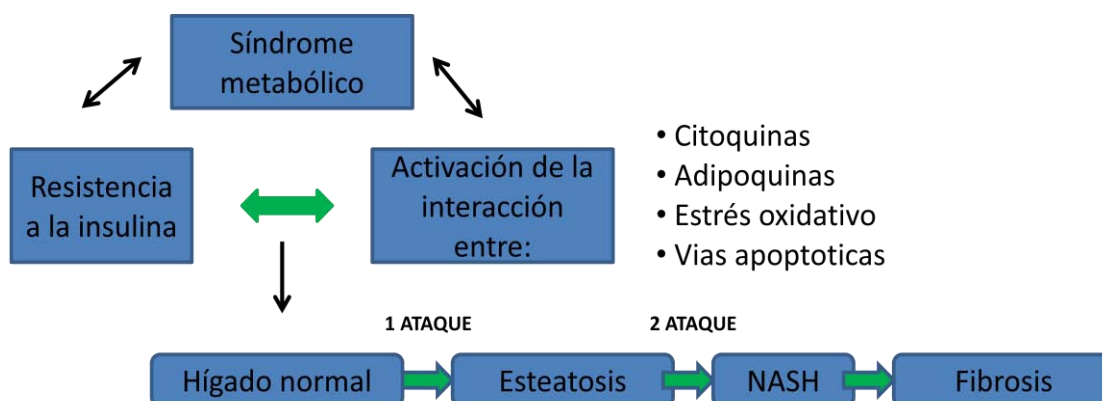
medio ambientales. Recientes estudios genéticos sugieren una fuerte heredabilidad para NAFLD, donde se demuestra que polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, stress oxidativo, señalización de la insulina y fibrogénesis, se asocian con alto riesgo del desarrollo y progresión de NAFLD.^{2,3}

La NAFLD se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en el hígado, debido a la esterificación de ácidos grasos libres y glicerol en el hepatocito. La acumulación hepática de grasa puede ocurrir por la síntesis grasa, incremento de la entrega y disminución de la secreción grasa y/o disminución en su oxidación.

La teoría inicial para la patogénesis de esteatosis hepática no alcohólica (NASH por sus siglas en ingles) toma como referencia la hipótesis de los dos golpes propuestas por Day and James en 1998; las cuales explican la etiopatogenia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, basada en la alteración de la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

El primer golpe hace referencia a la acumulación hepática de triglicéridos o esteatosis, que incrementan la susceptibilidad del hígado al daño mediado por citocinas y adipocinas inflamatorias; el segundo hace referencia a disfunción mitocondrial y estrés oxidativo; y ambas a la vez dan lugar a esteatohepatitis y/o fibrosis.^{15,16} (*Imagen 1*)

Imagen 1: Hipótesis de “múltiples ataques” de esteatosis hepática no alcohólica.



Fuente de imagen: LaBreque D, Abbas Z et. *Enfermedad de hígado graso no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica*. Organización mundial de gastroenterología. 2012; 9-10

Normalmente los ácidos grasos libres son suministrados al hígado a través de la absorción intestinal, en forma de remanentes de quilomacrón; o de la lipólisis del tejido adiposo, donde los ácidos grasos libres son almacenados como triglicéridos. En el hígado, los ácidos grasos libres son oxidados por la mitocondria, esterificados en triglicéridos, sintetizados en fosfolípidos y ésteres de colesterol, para posteriormente ser secretados por el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Bajo circunstancias normales, el metabolismo de los ácidos grasos está bajo estrecho control y regulación por catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento e insulina. La acumulación hepática de triglicéridos ocurre cuando el metabolismo de los ácidos grasos cambia, favoreciendo la lipogénesis en lugar de la lipólisis, este cambio ocurre cuando la cantidad de ácidos grasos libres suministrada del intestino o tejido adiposo al hígado, excede la cantidad necesaria para la oxidación mitocondrial, la síntesis de fosfolípidos y las síntesis de

esteres de colesterol. Los triglicéridos también se acumulan en el hígado cuando la síntesis de lipoproteínas disminuye o la salida de lípidos del hígado es obstaculizado.¹⁶

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia definida como el nivel de insulina en ayuno mayor de 15 $\mu\text{U/ml}$ y/o nivel de insulina mayor a 150 $\mu\text{U/ml}$ o más, después de una prueba de tolerancia a la glucosa, son los dos factores patogénicos primarios en esteatosis hepática en la mayoría de pacientes con NAFLD.^{8,16} La diabetes mellitus y la obesidad están asociados a un aumento de la cantidad de ácidos grasos libres en el plasma.^{1,7} La resistencia a la insulina en NAFLD puede potencializarse por varios e importantes mediadores peptídicos secretados por los adipocitos incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), leptina, adiponectina, entre otros. Las adiponectinas son péptidos producidos por el tejido adiposo visceral, potentes inhibidores del TNF α y secretados por los adipocitos en proporción inversa al IMC.

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, el desarrollo de hígado graso no alcohólico, se presenta en etapas que progresan hasta el desarrollo de cirrosis hepática, que es la mayor complicación de esta enfermedad; estas etapas son:

Esteatosis

La gran cantidad de glicerol y ácidos grasos en la circulación da lugar al aumento de ácidos grasos libres en el hígado, lo cual induce a mayor resistencia hepática de insulina. La hiperinsulinemia resultante da lugar a un aumento de la lipogénesis hepática debido a que la insulina estimula las enzimas lipogénicas a través de factores de transcripción como son: proteína de unión a receptor de esterol 1c (SREBP-1c) y el receptor activado proliferador de peroxisoma (PPAR γ). El aumento de los niveles de glucosa también estimula la lipogénesis a través de la activación de la proteína de unión al elemento

respuesta a carbohidratos (chREBP), un factor de transcripción que activa la expresión de enzimas claves para la glicolisis y lipogénesis. Además la hiperinsulinemia conlleva a una inadecuada secreción de triglicéridos en forma de VLDL debido a que la insulina disminuye la síntesis y estabilidad de la apolipoproteína B, importante para la secreción hepática de dicha lipoproteína y evitar así su acumulación. En conclusión, cuando la absorción de ácidos grasos y la lipogénesis superan la oxidación de ácidos grasos y la secreción de triglicéridos, permiten la acumulación hepática de grasa, base fisiopatológica de la NAFLD.^{15,16}

Estrés oxidativo

La oxidación mitocondrial de ácidos grasos y cetogénesis aumenta. En adición, el aumento de ácidos grasos libres activan el receptor de peroxisoma proliferador-activado-gamma (PPAR α), un factor de transcripción que regula la expresión de diferentes genes que codifican enzimas involucradas en la oxidación mitocondrial, peroxisomal y microsomal de los ácidos grasos. Sin embargo, la oxidación mitocondrial y peroxisomal generan grandes fuentes de especies de reactantes de oxígeno dando lugar a estrés oxidativo, el cual es el segundo paso en el desarrollo de la NAFLD.

Las altas tasas de β oxidación aumentan la entrega de electrones a la cadena respiratoria mitocondrial. Esta, sin embargo se somete a estrés por la liberación de una gran cantidad de TNF- α por los adipocitos repletos de grasa, que permeabilizan la mitocondria hepática y así llevando a la liberación de citocromo C del espacio intermembranoso mitocondrial. La sobrecarga de la cadena respiratoria mitocondrial resulta en la formación de reactantes libres de oxígeno y subsecuentemente productos de peroxidaciónlipídica, que generan aumento en el daño mitocondrial.

Citocinas e inflamación

Los ácidos grasos libres aumentan la producción de citocinas por lo hepatocitos resultado de la activación de la vía del factor Kappa (NFkB), permitiendo la activación de las células de kupffer con subsecuente liberación de mediadores inflamatorios y resistencia hepática y sistémica a la insulina. Los radicales libres aumentan la expresión de varias citocinas (TNF- α , Fas ligandos, TGF- β , IL-8), las cuales intervienen en diferentes lesiones de NASH como muerte celular, inflamación y fibrosis. El tejido visceral adiposo también es fuente de muchos mediadores inflamatorios como leptina, adiponectina, TNF- α e IL-6, que intervienen en el desarrollo de la enfermedad.

Fibrosis

La fibrosis representa la vía final de todas las enfermedades hepáticas incluyendo la esteatosis hepática, y en niños, la severidad de la obesidad y la resistencia a la insulina son predictores de fibrosis grave, la cual resulta en falla hepática e hipertensión portal. El desarrollo y la progresión de la fibrosis está asociado con la inflamación, estrés oxidativo y daño hepatocelular. Las citocinas inflamatorias ya mencionadas, y las moléculas liberadas del estrés oxidativo inducen la activación de células estrelladas hepáticas a miofibroblastos; los cuales a su vez producen más citocinas inflamatorias y componentes de matriz extracelular.

Histopatología

En el paciente pediátrico, la histología de la NAFLD/NASH presenta un mayor grado de esteatosis, inflamación y fibrosis portal; y en menor grado balonización de los hepatocitos y de cirrosis, a diferencia del adulto. Las lesiones anatomopatológicas se clasifican según dos protocolos de estudio, por un lado la clasificación propuesta por el comité de patología clínica de la NASH (*The Pathology Committee of the NASH Clinical Research*

Network) en la que se realiza una agrupación de todas sus características tanto para adultos como para niños abarcando todo el espectro de lesiones. La segunda clasificación deriva del estudio de *Schwimmer et al (2005)*, donde en una cohorte de 100 niños entre los 2 y 18 años, encontró que la NASH tipo 1 se presentó en el 17% de los niños y la NASH tipo 2 en el 51%, siendo la tipo 2 más frecuente en la población infantil y en la que se presenta esteatosis, inflamación, fibrosis portal. ¹⁵

Diagnostico

Los niños con NAFLD son frecuentemente asintomáticos pero pueden presentar síntomas vagos no específicos como dolor abdominal y/o fatiga. La mayoría son niños con sobrepeso con IMC > percentil 85% u obesos definido con IMC > percentil 95%, definidos por la organización mundial de la salud (OMS). La hepatomegalia es frecuentemente encontrada, pero puede pasar desapercibida al examen físico. La acantosis nigrans, es encontrada en un 30 – 50% de niños con NAFLD, debido a que es un signo asociado a la resistencia a insulina. ^{13,15}

Como predictores bioquímicos de NAFLD en niños, se encuentra la hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en ingles), niveles altos de insulina basal y elevación del índice de HOMA, definido como modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR por sus siglas en ingles). ¹⁴

Entre las características más evidentes entre los adolescentes con NAFLD, destaca la existencia de alteraciones en los niveles de las transaminasas: ALT y AST, las cuales son indicadores de lesión hepatocelular, siendo la ALT, el biomarcador más útil de NAFLD, debido a que es la enzima hepática más relacionada con acumulación grasa en el hígado. ^{3,14,21}

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de NAFLD, sin embargo por ser un método invasivo y de alto costo, no es viable en la población pediátrica. Existen métodos de imagen, dentro de los cuales el ultrasonido abdominal es el procedimiento más utilizado en la población infantil, por su amplia disponibilidad y la ausencia de exposición a radiación.

El ultrasonido detecta incremento difuso en la ecogenicidad del hígado comparada con la ecogenicidad renal, con sensibilidad del 89% y especificidad del 93% para detectar esteatosis simple, sobre todo si se asocia con las determinaciones de enzimas hepáticas.^{2,10} Para el diagnóstico esteatosis hepática (EH), los criterios ultrasonográficos a evaluar son: a) aumento de ecogenicidad respecto al riñón. b) visualización de la pared de los vasos portales y diafragma. c) Atenuación del sonido.

Teniendo en cuenta estos criterios, se establece la definición operacional y la severidad de la esteatosis hepática.^{23,24}

Para la definición operacional de esteatosis hepática por ultrasonido (US), los criterios y asignaciones de puntuación en base a los hallazgos ultrasonográficos son:

1. El nivel de ecogenicidad del parénquima hepático y renal son comparados, se evalúa el relativo incremento del nivel de ecogenicidad de la superficie hepática y renal acompañado del aumento de contraste sobre el parénquima de los mismos. Un marcado incremento y/o discrepancia de la ecogenicidad hepática contra renal, resulta en un hallazgo positivo de hígado graso y se asigna puntuación de dos (2), el ligero incremento de la ecogenicidad hepática con respecto a la renal resulta en una puntuación de uno (1), y una puntuación negativa (0) cuando no hay aumento de la ecogenicidad hepática contra la renal.

2. Se realiza una evaluación de la penetración de eco en la parte profunda del hígado. La penetración del ultrasonido en la porción más profunda del hígado se reduce, debido a la interferencia de la ecogenicidad mejorada de la superficie hepática, como resultado hay una opacidad de la parte inferior del hígado y pérdida de la visibilidad del diafragma. Una evaluación positiva cuando ambos indicadores están presentes resulta en una puntuación de dos (2); la probable presencia de ambos indicadores resulta en una puntuación de uno (1), mientras que una puntuación negativa (0) se hace cuando la estructura hepática es claramente definida de la superficie del hígado y es visible el diafragma.
3. Se evalúa la claridad de la estructura de los vasos sanguíneos hepáticos especialmente las venas. Cuando la estructura de los vasos hepáticos es oscura y la identificación de sus paredes no es posible, se asigna puntuación de dos (2). Si se observa pérdida de la ecogenicidad de las estructuras de la pared del vaso, resulta en una puntuación de uno (1); y una puntuación negativa (0), se asigna cuando las estructuras de los vasos y sus paredes pueden ser claramente definidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, una puntuación de tres o más, en una escala de 6 demuestra la presencia de hígado graso por US; de acuerdo a los criterios ultrasonográficos para esteatosis hepática establecidos por Tominaga y col. ²⁷

- Una puntuación de 2 indica un resultado positivo definitivo de infiltración grasa del hígado.
- Una puntuación de 1 fue asignada a un probable resultado positivo en base al criterio.

- Cuando una evaluación negativa para hígado graso es hecha de un criterio, una puntuación de cero se asigna al criterio.

De acuerdo a los criterios ultrasonograficos, también se establece la severidad de la esteatosis hepática, clasificada en leve, moderada y severa. Se define como leve, la presencia de ligero aumento en la ecogenicidad hepática, sin atenuación del sonido y normal visualización de los vasos sanguíneos y el diafragma; moderada como mayor aumento de ecogenicidad hepática, con presencia de atenuación del sonido y leve alteración en la visualización de vasos sanguíneos y diafragma; y severa como marcado aumento de la ecogenicidad hepática, con atenuación del sonido y disminución o ausencia de la visualización de vasos sanguíneos y diafragma. (*Imagen 2*)

Imagen 2: Evaluación ultrasonografica de la severidad de esteatosis hepática.

Evaluación ultrasonografica de la severidad de esteatosis hepática			
Grados	Ecogenicidad (Aumento)	Sonido (Atenuación)	Visualización Vasos y diafragma
Leve	Leve	No	Normal
Moderada	Moderada	Si	Leve alteración
Severa	Severa	Si	Mala o ausente

Fuente de imagen: Roberts, E.A. –*Non-Alcoholic Steatohepatitis in Children. Clinics in Liver Disease. 2011 (11); 155-172.*

4. Antecedentes

El hígado graso no alcohólico también denominada antiguamente como esteatosis hepática fue descrita por primera vez en 1980 en pacientes adultos por Ludwig J et al., patólogo de la Clínica Mayo, quien describió una condición clínico patológica cuyos hallazgos histológicos correspondían con los propios de una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol, atribuyendo el nombre de esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Centrándonos en la infancia, la primera descripción de dicho cuadro clínico se remonta a 1983 por Moran JR et al.

No hay muchos estudios sobre la asociación de síndrome de Turner y NAFLD, y aunque la prevalencia de hígado graso en niñas y adolescentes con síndrome de Turner es desconocida y su relación con obesidad es pobremente definida; se ha encontrado con frecuencia anormalidades de las prueba hepáticas relacionadas con mecanismos fisiopatológicos y obesidad.

5. Planteamiento del problema

Durante los últimos años, la obesidad infantil se ha convertido en un problema de salud pública prevalente en todo el mundo, generando repercusiones a mediano y largo plazo en el estado de salud del niño y su calidad de vida. El incremento significativo de la prevalencia de obesidad infantil es alarmante y continúa aumentando rápidamente. En estados unidos alrededor del 14% de los niños entre 6 y 11 años y adolescentes entre 12 y 19 años se reportaron con sobrepeso en la cuarta encuesta nacional de salud y nutrición (NHANES IV).^{3,13,21} Datos similares se han informado en estudios en Inglaterra, Japón y Canadá.

En México, de acuerdo a lo reportado en la encuesta de salud y nutrición 2012 (ENSANUT 2012), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de 5 años ha registrado un ligero ascenso a lo largo del tiempo de 7.8% a 9.7% de 1988 a 2012.

La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad fue de alrededor de 34.4% para ambos sexos, lo que representa alrededor de 5.664.870 escolares en el ámbito nacional con sobrepeso y obesidad. En adolescentes de 12 a 19 años de edad, uno de cada 5 hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso y uno de cada diez presenta obesidad. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes en el 2012 fue alrededor de 35,8% para el sexo femenino, lo que representa 3.175.711 adolescentes femeninas en todo el país; y el 34,1% en el sexo masculino, representando 3.148.146 adolescentes varones.

El aumento de sobrepeso y obesidad entre en 2006 y 2012 fue de 5% en seis años para ambos sexos, siendo mayor en el sexo femenino en un porcentaje de 7% con respecto al 3% en el sexo masculino.¹²

La obesidad hace parte del grupo de factores de riesgo que se incluyen dentro de síndrome metabólico, junto con hipertensión e intolerancia a los carbohidratos. A largo plazo genera efectos adversos cardiovasculares en la edad adulta. Además del riesgo cardiometabólico que existe en pacientes con ST, el compromiso hepático es una de las complicaciones encontradas a lo largo del tiempo, que puede presentarse con o sin elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico.

Hemos observado que la obesidad es frecuentemente en pacientes con síndrome de Turner y de igual manera la resistencia a la acción de la insulina; los cuales son factores predisponentes en el desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico.

En un estudio realizado en el hospital infantil de México Federico Gómez en el año 2013, con una muestra de 36 pacientes, se encontró que la frecuencia de síndrome metabólico en niñas y adolescentes con ST fue de 32.4%. Además, entre los hallazgos encontrados en las 36 pacientes incluidas dentro del estudio, 30 presentaron trasaminasemia tanto de alanino aminotransferasa como aspartato aminotransferasa, siendo sugestivo esteatosis hepática, como comorbilidad a síndrome de Turner y a síndrome metabólico.

Teniendo en cuenta que los factores de riesgo asociados a síndrome metabólico y esteatosis hepática son prevalentes en niñas y adolescentes con ST; y dado que la información en pacientes pediátricos con ST es limitada, es importante que investigaciones realizadas a futuro, deban direccionar preguntas acerca del impacto a largo plazo en la salud de este grupo de pacientes.

Existen pocos estudios a nivel mundial que reporten la asociación de síndrome de Turner y enfermedad de hígado graso no alcohólico,¹ lo cual nos permite realizar la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en niñas y adolescentes con síndrome de Turner en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

6. Justificación

La obesidad infantil es actualmente considerada una epidemia a nivel mundial provocando enfermedades crónicas degenerativas y disminuyendo la calidad de vida de las personas que la padecen. Las pacientes con ST no están exentas de este problema ya que presentan una obesidad central marcada, la cual ha sido fuertemente asociada a síndrome metabólico, y la vez con enfermedad de hígado graso no alcohólico; es por ello que existe la necesidad de conocer y desarrollar estrategias preventivas, de seguimiento y manejo de la obesidad, como factor de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad.

Así mismo, debido a que enfermedad de hígado graso no alcohólico en niñas y adolescentes con síndrome de Turner no es muy bien conocida, ni existen muchos reportes en la literatura que demuestren la asociación de síndrome de Turner y enfermedad de hígado graso no alcohólico; la detección de anomalías hepáticas frecuentemente encontradas en NAFLD y la vigilancia de la función hepática, debe ser incluida en el abordaje y seguimiento de niñas y adolescentes con síndrome de Turner para prevenir daño hepático y complicaciones secundarias al mismo.

El Hospital infantil de México Federico Gómez cuenta con la clínica de síndrome de Turner, donde se realiza la valoración y manejo integral de niñas y adolescentes con este padecimiento y da seguimiento continuo de las comorbilidades y patologías asociadas a la misma. En caso de encontrarse una frecuencia elevada de NASH es importante incluirlo como parte del abordaje para evitar mayores complicaciones a mediano o largo plazo. Asimismo, la identificación variables antropométricas, clínicas y bioquímicas, que permitan establecer asociación entre NASH y ST.

7. Objetivos

Objetivo general

Describir la frecuencia de enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con Síndrome Turner, en el hospital infantil de México Federico Gómez.

Objetivos específicos:

- Describir las características somatométricas, estado nutricional y perfil bioquímico de pacientes pediátricos con síndrome de Turner.
- Correlacionar el perfil bioquímico con esteatosis hepática.
- Correlacionar esteatosis hepática con síndrome metabólico en pacientes pediátricos con síndrome de Turner.

8. Material y métodos

Población de estudio

Niñas y adolescentes con diagnóstico de síndrome de Turner, que acudan a la clínica de síndrome de Turner del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Diseño de estudio

Se trata de un estudio transversal analítico.

Criterios de inclusión

1. Edad de 8-18 años
2. Pacientes con cariotipo con bandas G en 25 metafases con monosomias o mosaicismos de ST
3. Consentimiento y asentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que tengan patología hepática previa.
2. Pacientes con síndrome de Turner con hipotiroidismo, diabetes, alguna y/o deficiencia hormonal no controlada.
3. Medicamentos que intervengan y alteren las pruebas de función hepática o en el metabolismo de la glucosa o lípidos. (glucocorticoides, estrógenos, hormona de crecimiento, anticonvulsivantes, hipoglicemiantes).

9. Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de concentración y dispersión de las variables estudiadas. Para las variables con distribución normal a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron medias y desviación estándar; y las variables que no tuvieron una distribución normal, se utilizó medias e intervalos intercuartilares.

Análisis inferencial. Se realizó el análisis bivariado con X^2 o exacta de Fisher debido a que la variable dependiente es cualitativa.

Análisis multivariado. Se realizó un modelo de regresión logística multivariada para la correlación de la esteatosis hepática, síndrome metabólico, evaluando a las variables potencialmente confusoras o modificadoras de efecto.

Se analizará con paquete estadístico SPSS versión 16.0

10. Definición de variables

Peso:

Definición conceptual. Parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima. Esta medida se expresa en kilogramos (*Kg*).

Definición operacional. Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y el momento en que se obtienen datos para el estudio.

Escala: cuantitativa continua

Talla:

Definición conceptual: parámetro antropométrico, que indica la estatura del organismo mediante estadímetro desde el vértice de la cabeza hasta la planta del pie.

Definición operacional: Resultado numérico en metros (*Mt.*) obtenido por el estadímetro.

Escala: cuantitativa continua.

Circunferencia abdominal.

Definición conceptual. Parámetro antropométrico, que mide de forma indirecta la grasa corporal en la mayoría de poblaciones, conocido también como Índice de Quetelet.

Definición operacional: Se efectúa midiendo a una distancia intermedia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca en un plano horizontal. Se realiza con cinta métrica graduada. El perímetro de cintura se extrapola con la edad para estimar obesidad abdominal, de acuerdo a la tabla de percentiles de circunferencia de cintura en sexo femenino establecidos por Fernández et. (*Anexo 1*).

Escala: cuantitativa continua.

Tensión Arterial

Definición operacional: presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias para vencer las resistencias periféricas. Esta medida se expresa en milímetros de mercurio (*mmHg*).

Escala: cuantitativa continua.

- **Pre-hipertensión e hipertensión arterial**

Hipertensión arterial (HTA) es definida como el promedio de 3 mediciones de tensión arterial (TA), donde la presión sistólica (PAS) y/o presión diastólica (PAD) están en el percentil 95% para edad, género y altura. Pre-hipertensión en niños es definida como el promedio de la PAS o PAD que está entre el percentil 90% y 95%. Valores de referencia según reporte de diagnóstico, evaluación y tratamiento de hipertensión arterial en niños y adolescentes de revista *Pediatrics* 2004. (*Anexo 4*)

Glucosa sérica:

Definición operacional: Medida de concentración de glucosa libre en plasma sanguíneo. Se mide en milimoles por litro o en miligramos por decilitro (*Mmol/l – Mg/dl*), a través de una muestra de sangre obtenida por punción y procesada por un laboratorio.

Escala: Cuantitativa, continua.

Índice de masa corporal:

Definición operacional medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. El valor obtenido no es constante, varía con la edad el sexo y el género que valora el estado nutricional del organismo.

Escala: cuantitativa continua.

Estado nutricional

Definición operacional: Interpretación del IMC. Peso normal: medición que se encuentra entre la percentila 10 y 84. Sobrepeso: medición superior a la percentila 85 y debajo de la percentila 94. Obesidad: medición superior a la percentila 95. Obesidad mórbida mayor de la percentila 99. Valores establecidos por el centro nacional para la prevención de enfermedades crónicas y promoción de salud de los Estados Unidos de Norteamérica (CDC, en sus siglas en ingles).

Escala: cuantitativa ordinal.

Colesterol total

Definición operacional: es un lípido presente en tejidos corporales y plasma sanguíneo. Se determinan con una prueba de laboratorio clínico que se realiza en el suero sanguíneo. La medición se reporta en miligramos/decilitro (*mg/dL*). Escala: cuantitativa continua.

- ***Hipercolesterolemia.***

Definición operacional. Valor de colesterol total en plasma mayor o igual 160 mg/dl. De acuerdo a los criterios del consenso de la asociación latinoamericana de diabetes (ALAD, por sus siglas en ingles).

Colesterol LDL

Definición conceptual. Tipo de lipoproteína de baja densidad encargada de transportar el colesterol desde diferentes partes del cuerpo hacia el hígado, se determinan con una prueba de laboratorio clínico que se realiza en el suero sanguíneo. La medición se reporta en miligramos/decilitro (*mg/dL*).

Escala: cuantitativa continua.

- **Hipercolesterolemia HDL**

Definición operativa. Nivel de LDL mayor o igual a 130 mg/dl, de acuerdo a los criterios del consenso ALAD.

Colesterol HDL

Definición conceptual. Tipo de lipoproteína de alta densidad encargada de transportar el colesterol desde diferentes partes del cuerpo hacia el hígado, se determinan con una prueba de laboratorio clínico que se realiza en el suero sanguíneo. La medición se reporta en miligramos/decilitro (mg/dL).

Escala: cuantitativa continua.

- **Hipercolesterolemia LDL**

Definición operativa. Nivel de HDL menor o igual al percentil 5, de acuerdo a la encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos (NHANES, por sus siglas en inglés). (*Anexo 3*)

Triglicéridos

Definición operacional: Son un tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol esterificado con tres ácidos grasos, que suelen ser distintos. Son el lípido más común en el cuerpo, sus niveles se miden con una prueba de laboratorio clínico en suero sanguíneo. La medición se reporta en miligramos/decilitro (*mg/dL*).

Escala: cuantitativa continua.

- **Hipertrigliceridemia.**

Definición operacional: valor de triglicéridos en plasma mayor al percentil 90, de acuerdo a la encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos (NHANES III, por sus siglas en inglés). (*Anexo 2*)

Síndrome Metabólico

Definición operacional: Conjunto de factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus. Deben encontrarse al menos tres de los siguientes criterios para integrar síndrome metabólico. Se usaran criterios sugeridos por el servicio de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez: circunferencia de cintura >p75 para edad y sexo, tensión arterial > p90 para sexo, edad y talla, colesterol HDL <5 para sexo y edad, triglicéridos >p 90 para sexo y edad, glucosa en ayuno >100mg/dl para ambos sexos. Categoría: cuantitativa dicotómica

Resistencia a la insulina

Definición conceptual. Disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana.

Definición operacional. Medición de acuerdo a modelo hemostático de insulino-resistencia (HOMA IR, por sus siglas en inglés). La cuantificación se realiza mediante la fórmula de glicemia en ayunas $mg/dl \times insulina\ basal\ uU/ml / 405$). Se define resistencia a la insulina cuando el valor excede más de 3.5.

Categoría: cuantitativa, discreta.

Alanino aminotransaminasa ALT

Definición conceptual. Enzima que se encuentra en mayor cantidad en el hígado. Indicador de lesión o daño hepático, medida en miligramos/decilitro (mg/dL).

Categoría: cuantitativa continua.

- ***Transaminasemia***

Definición operacional. Valor de ALT mayor a la percentila 90, de acuerdo a la encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos (NHANES, por sus siglas en ingles).

Aspartato aminotransferasa AST

Definición conceptual. Enzima que se encuentra en el hígado, corazón y tejido muscular, cuya elevación demuestra lesión o daño a dichos órganos.

Categoría: cuantitativa continua.

- ***Transaminasemia***

Definición operacional. Valor de AST mayor a la percentila 90, de acuerdo a la encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos (NHANES, por sus siglas en ingles).

Esteatosis hepática:

Definición conceptual. Acumulo de grasa en el citoplasma de los hepatocitos.

Definición operacional. La presencia de esteatosis hepática se realiza con una puntuación de 3 o más en la escala de 6, basada en la evaluación ultrasonografica, de acuerdo a la clasificación propuesta por Tominga. Se clasifica en leve, moderada y severa teniendo en cuenta la presencia de aumento en la ecogenicidad hepática con respecto al riñon, la visualización normal de los vasos sanguíneos y/o visualización del diafragma.

Categoría: cualitativa ordinal.

Cariotipo

Definición conceptual. Es el patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código que describe las características de sus cromosomas. El ser humano tiene 46

cromosomas organizados en 22 pares autosómicos y un par sexual (hombre XY y mujer XX).

Definición operacional: se analizan 25 células en metafase con la técnica de bandeo Giemsa-tripsina (Bandas GTG) para identificar alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas. Categoría: cualitativa ordinal.

11. Resultados

Un total de 44 pacientes con síndrome de Turner fueron estudiadas, el 65.9% correspondieron a monosomía (45X) y el 34.1% presentaron mosaicismo.

Se estudiaron las siguientes variables como edad, circunferencia de cintura, presión arterial, estado nutricional, transaminasemia e hipercolesterolemia, encontrando los siguientes resultados:

La media de edad de las pacientes pediátricas con síndrome de Turner fue de 13.2 años, donde variables antropométricas como IMC y perímetro de cintura se encontraron elevados. La media de valores de glicemia, insulina y HOMA se encontraron dentro de la normalidad; a diferencia del colesterol, triglicéridos, colesterol LDL que en promedio se encontraron elevados. Las aminotransferasas presentaron elevación pero con predominio de la ALT sobre la AST. *(Cuadro 1)*

Con respecto al estado nutricional, se observó que el 50% se encuentra normal, el 25 % en sobrepeso y un 25% más en obesidad. Teniendo en cuenta que las niñas y mujeres con síndrome de Turner tienen mayor predisposición a la obesidad, nuestros resultados demostraron que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en estas pacientes fue de 50%. *(Grafica 1)*

Posteriormente se analizaron las variables antropométricas y bioquímicas en las pacientes con síndrome de Turner, dentro de las alteraciones clínicas y bioquímicas encontradas están: circunferencia de cintura mayor de percentila 75%, hipertensión,

alteración de glucosa, hipertrigliceridemia, colesterol HDL menor del percentil 5% y síndrome metabólico. (*Grafica 2*)

Al analizar las variables en relación con las alteraciones clínicas y bioquímicas presentadas en las pacientes con síndrome de Turner, se obtuvieron los siguientes resultados:

La circunferencia de cintura mayor a la percentila 75 que refleja obesidad central, se presento en una proporción de 47.7%. Del mismo modo, la hipertrigliceridemia se presento casi en igual proporción en el 45.4% de pacientes. Hipertensión se presentó en el 27.2% de las pacientes con ST, la alteración de la glucosa se presento en una minoría de las pacientes con ST en un porcentaje del 10% y la hipoalfalipoproteinemia HDL en un 20.4%. (*Grafica 2*)

Con respecto a la presencia de síndrome metabólico en pacientes pediátricas con síndrome de Turner, ocho pacientes desarrollaron síndrome metabólico que corresponde al 18.1% de las pacientes con ST; de las cuales cuatro pacientes presentaron los cinco criterios y las cuatro restantes presentaron cuatro criterios para establecer el diagnostico de SM.

Además, se encontró que al menos el 47.7% de las pacientes con síndrome de Turner presentaron al menos un criterio para desarrollar síndrome metabólico y 45.5% presentaron dos criterios como son circunferencia de cintura mayor a la percentila 75 e hipertrigliceridemia mayor de la percentila 90, constituyéndose así pacientes con alto riesgo de desarrollar SM. Un hallazgo a considerar es que el colesterol HDL menor del percentil 5%, como criterio diagnostico de síndrome metabólico, se encontró en menor

porcentaje, presentándose en el 20,5% de los casos comparado con el 79,5% de las pacientes que presentaron colesterol HDL en valores normales y que no se relacionan con presencia de síndrome metabólico. (*Grafica 2*)

Por último, se estimó la frecuencia de los casos de esteatosis hepática en pacientes con síndrome de Turner, de los 44 casos estudiados nueve cumplieron con el diagnóstico de esteatosis hepática, que corresponde a un 20.45% de los casos.

Al realizar análisis bivariado, se buscó la correlación entre síndrome metabólico y esteatosis hepática, donde se observó que el 18.1% de pacientes con ST que tuvieron síndrome metabólico, 50% desarrolló esteatosis hepática, de las cuales 25% desarrollaron esteatosis hepática leve y el otro 25% esteatosis hepática moderada. (*Grafica 3*) Adicionalmente, se encontró que los pacientes que no presentaron síndrome metabólico, solo el 13.9% tuvo esteatosis hepática, mientras que los que si presentaron síndrome metabólico el 50% tuvo esteatosis hepática. (*Grafica 4*).

Dentro de los resultados en cuanto a transaminasemia en asociación con esteatosis hepática, se reporto que de las nueve pacientes con ST y esteatosis hepática, el 88.8% de casos presentaron transaminasemia. Sin embargo llama la atención que no hay una asociación clara y el resultado no fue significativo, debido a que las pacientes que no desarrollaron esteatosis hepática por USG, también presentaron transaminasemia en el 48,5% contra el 51.4% que si la presentaron pero sin asociación a esteatosis hepática. (*Cuadro 3*)

Siguiendo con el análisis bivariado, estableciendo como significancia estadística una $p < 0.05$, se observo que las variables que tienen mayor efecto significativo sobre el

desarrollo de esteatosis hepática fueron peso ($p 0.001$), índice de masa corporal ($p 0,00001$), circunferencia de cintura ($p 0.001$) y la tensión arterial ($p 0.016$). (Cuadro 5)

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para desarrollo de esteatosis hepática donde se encontró que solamente la circunferencia de cintura mayor al percentil 75 tiene un efecto significativo para el desarrollo de esteatosis en pacientes con síndrome de Turner ($p 0.038$). El resto de las variables no resultaron ser significativas, probablemente al tamaño de la muestra utilizada en el estudio. (Cuadro 6)

12. Discusión

El síndrome de Turner es una alteración genética caracterizada por la presencia de un cromosoma X anormal o ausente, donde el cariotipo se presenta como monosomía 45X, alteraciones estructurales y/o patrones de mosaicismo.^{10,11,23} Aproximadamente el 50% a 60% de niñas con ST se reportan con cariotipo 45X y el 30% presentan patrones de mosaico, lo cual se probó en nuestro estudio al encontrar un porcentaje de 65.9% de pacientes con monosomía 45X.

Dentro de las características clínicas y antropométricas de las pacientes pediátricas con síndrome de Turner descritas en la literatura y documentadas en nuestro estudio, se reporta mayor predisposición a sobrepeso y obesidad, debido al aumento de IMC y circunferencia de cintura que condicionan la presencia de grasa abdominal, y a la vez riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, síndrome metabólico y DM2.^{1,6,12,17,19} Estudios como el realizado por Weiss et., al evaluar obesidad y síndrome metabólico en niños y adolescentes determino que la circunferencia de cintura es un buen predictor de adiposidad visceral y es un parámetro para desarrollo de síndrome metabólico. De acuerdo al análisis multivariado de regresión logística desarrollado en nuestro estudio, se determinó que la circunferencia de cintura mayor de la percentila 75 tiene importancia en el desarrollo de esteatosis hepática, debido a que se establece como factor predictor en pacientes con síndrome de Turner con significancia estadística (*P. 0.038*).

La obesidad es un trastorno nutricional multifactorial que se presenta con frecuencia en pacientes con síndrome de Turner, dado las características físicas, antropométricas y metabólicas que presentan. En México, de acuerdo a la encuesta ENSANUT 2012, la obesidad infantil constituye un problema de salud pública con alta prevalencia, presente

en edades tempranas y asociado a una alta frecuencia de obesidad visceral, pre-hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina; factores de riesgo cardiovascular que hacen parte del síndrome metabólico.¹²

La prevalencia de síndrome metabólico es cada vez más alta en pacientes pediátricos, de acuerdo al estudio NHANES III, la prevalencia de SM en niños y adolescentes obesos quintuplica a la de los eutróficos (32.1% vs 6.4%) y la de los insulinoresistentes duplica la de los insulinosensibles (50% vs 25%).²¹ De acuerdo a esto, se establece que las pacientes con síndrome de Turner, tienen mayor predisposición a desarrollar síndrome metabólico, dado que presentan alteración en su composición corporal que condicionan obesidad y/o obesidad central, resistencia a la insulina, hipertensión y alteraciones lipídicas,^{1,2,6,21} y que en concordancia con estudios anteriores, nuestros resultados reportarán una prevalencia de 18.1% de síndrome metabólico en pacientes con ST en edad pediátrica.

Diferentes estudios han demostrado la relación entre obesidad y anormalidades metabólicas en pacientes con ST, dentro de las cuales la circunferencia de cintura mayor de la percentila 75, fue la alteración más común en nuestro estudio. También se encontró asociación significativa con otros parámetros metabólicos y clínicos como hipertrigliceridemia e hipertensión, que condicionan el desarrollo de síndrome metabólico; pero en comparación con la alteración de la glucosa, esta no fue significativa, debido a que solo el 10% presento esta alteración. Sin embargo, de acuerdo a la revisión de O'Gorman et, sobre el riesgo cardiovascular en niñas y adolescentes con síndrome de Turner, se encontró que 34% de las pacientes pediátricas con síndrome de Turner desarrollaron intolerancia a la glucosa y estableció que la sensibilidad a la insulina mejora en niñas entre los 12 y 16 años de edad.¹ Teniendo en cuenta que la media de

edad de la nuestra muestra fue de 14,2 con un rango de 11 a 17 años, se podría inferir que la mayoría de pacientes no presentaron alteración en la glucosa dado que estudios establecen que la sensibilidad a la insulina varía de acuerdo a la edad.^{1,2}

Además del riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de Turner, el cual es mayor con respecto a la población general y que está condicionado por alteraciones propias de la enfermedad y factores de riesgos modificables y no modificables; estudios han asociado el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome de Turner, en relación a la presencia de sobrepeso y/o obesidad, alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos.

En relación a la esteatosis hepática no alcohólica, esta es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente como un desorden hepático pediátrico. Su patogénesis no está completamente esclarecida, sin embargo se sugiere un evento inicial donde existe un desorden en la captación, síntesis, degradación y/o secreción hepática de ácidos grasos libres que llevan a la acumulación de lípidos en los hepatocitos, resultando en esteatosis macrovesicular. Estos cambios hacen al hígado susceptible de un segundo evento que puede resultar en cambios inflamatorios y progresión de la enfermedad hasta fibrosis y daño hepático irreversible. Los estudios concuerdan en que la obesidad esta fuertemente asociada con hígado graso no alcohólico, siendo un 75% más elevado el riesgo de presentarse en personas obesas y/o con obesidad central.²⁴ Esto reportado en nuestro estudio donde se encontró mayor significancia en variables antropométricas como el IMC y la circunferencia de cintura para desarrollo de esteatosis hepática.

(Cuadro 5)

La transaminasemia con predominio de la ALT se ha reportado como indicador útil en el diagnóstico de esteatosis hepática.^{14,21,7.} Sin embargo llama la atención que no hay una asociación clara y el resultado no fue significativo ($p 0.119$), debido a que las pacientes que no desarrollaron esteatosis hepática, también presentaron transaminasemia en el 48,5% contra el 51.4% que si la presentaron pero sin asociación a esteatosis hepática.

La frecuencia de enfermedad de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome de Turner es pobremente definida, por lo que se estudio su asociación, teniendo en cuenta variables antropométricas y bioquímicas que condicionan su desarrollo; estimando así una frecuencia de esteatosis hepática en pacientes en edad pediátrica con síndrome de Turner en un 20,45%.

13. Conclusión

La asociación de síndrome de Turner y esteatosis hepática no está bien documentada, sin embargo su diagnóstico es de relevante importancia dado el riesgo de daño hepático crónico en este grupo de pacientes. El estudio refleja que la prevalencia de esteatosis hepática se presentó en un 20.45% de casos, y aunque no se evidencia una asociación clara entre síndrome metabólico y esteatosis hepática, esta se presentó en la mitad de las pacientes con síndrome metabólico. Teniendo en cuenta que la esteatosis es la manifestación hepática del síndrome metabólico, las pacientes con síndrome de Turner deben tener un seguimiento de acuerdo a factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta enfermedad y comorbilidades a largo plazo.

La circunferencia de cintura en pacientes pediátricos con síndrome de Turner es un buen predictor de adiposidad visceral y a la vez, hace parte de los factores predictores de esteatosis hepática. La utilización de un indicador antropométrico simple, de fácil determinación y de bajo costo para la identificación de pacientes con ST con riesgo de desarrollar esteatosis hepática, permitirá una intervención temprana y seguimiento. Por ello surge la necesidad de incluirlo en la evaluación de pacientes con síndrome de Turner e identificar aquellos con mayor riesgo metabólico para desarrollar esteatosis hepática.

En cuanto al diagnóstico de esteatosis hepática, el cual se hace por ultrasonido por ser un método económico, disponible y que no genera radiación; no requiere confirmación con biopsia, dado que de acuerdo a los factores encontrados en nuestro estudio, como el perímetro de cintura como predictor de esteatosis hepática y síndrome metabólico asociado a EH, permiten establecer medidas para abordaje y seguimiento en pacientes

con ST con riesgo de desarrollar esteatosis hepática y con ello evitar la necesidad de realizar un estudio diagnóstico invasivo como lo es la biopsia hepática.

14. Limitación de estudio

Dado que el estudio desarrollado es de tipo transversal, no permitió determinar causalidad; sin embargo se estableció correlación entre síndrome metabólico y esteatosis hepática. Además, en las pacientes pediátricas con síndrome de Turner dado que el ultrasonido abdominal no es el método diagnóstico de certeza para esteatosis hepática, se debe considerar la realización de un estudio con una muestra más grande y utilizar la biopsia hepática como estándar de oro para el diagnóstico definitivo de esteatosis hepática, teniendo en cuenta que como limitantes se presenta el hecho de que el estudio es un método invasivo y operador dependiente.

15. Cronograma de actividades.

Actividad \ Fecha	Mayo 2013	Junio - octubre 2013	Noviembre 2013 a mayo 2014	Junio 2014 a enero 2015	Enero - marzo 2015	Abril - mayo 2015	Junio 2015
Selección de tema de tesis.	■						
Revisión bibliográfica.		■					
Realización del protocolo.			■				
Recolección de datos (revisión de expedientes.				■			
Análisis y procesamiento de resultados.					■		
Elaboración de reporte final (discusión y conclusiones)						■	
Entrega completa de tesis.							■

13. Referencias bibliográficas

1.-Meenal M, Clodagh S. Cardiometabolic and vascular risk in young and adolescence girls with Turner syndrome. *BBA - Biochimica et biophysica acta*. 2015; (3): 304 -309.

2.-Calcaterra V, Brambilla P, et. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metabolic Syndrome and related disorders* 2014; 12(3): 159-164

3.-Della Corte C, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent advances. *Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2014.02.008>

4.-Marzuilli P, Miralglia E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World journal of Hepatology* 2014; 6(4): 217-225.

5.-Middlenton J.P, Wiener R.C, et. Clinical featured of pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a need for increased awareness and a consensus for screening. *Clinical Pediatrics*. 2014; 53(14): 1318-1325.

6.-O'Gorman C, Syme C, et. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2013; 12(6): 907-913

7.-Sesti G, Fiorentino T, Hribal M, et. Association of hepatic insulin resistance indexes to nonalcoholic fatty liver disease and related biomarkers. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.01.006>

8.-Roulot D. Liver Involvement in Turner Syndrome. *Liver international official journal of the International association for the Study of the Liver*. 2013; 33(1):24–30.

9.-Rogero E, Albañil R, et. Prevalencia de resistencia a la insulina en una población de jóvenes adultos: relación con el estado ponderal. *Revista de endocrinología y nutrición*. 2012; 59 (2):98–104.

10.-Pinsker J.E. Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(6): 994-1003

11.-Trolle C, Mortensen KH, et. Clinical care of adult Turner syndrome: new aspects. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2012; 9(2)739-749.

12.-Gutierrez J.P, Rivera D.J, et. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Resultados nacionales Cuernavaca, México: instituto nacional de salud pública. 2012:(2)148-170

13.-Gonzales B, Salas R. Esteatosis hepática en niños obesos. *Revista de endocrinología y nutrición - Sociedad mexicana de nutrición y endocrinología*. 2008; 16(2):74-82

14.-Puljiz Z, Stimac D, et. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients with elevated alanine aminotransferase activity. *Journal of the Croatian Anthropological Society*. 2010; 34(1):33-37.

15.-De Bruyne R.M, Fitzpatrick E. Fatty Liver Disease in Children: Eat Now Pay Later. *Hepatology International*. 2010; 4(1): 375-85.

16.-Dowman J.K, Tomlinson J.W, et. Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of Medicine. 2010; 103(2):71-83.

17.-Davenport M.L, Rosenfeld R.G. Approach to the Patient with Turner Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism. 2009. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0926>

18.-Loria P, Carulli L, et. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. Revista de Gastroenterologia y Hepatologia. 2009; 6(4): 236 – 247

19.-McCarthy BA, Bondy C. Turner síndrome in childhood and adolescence. Expert Review of endocrinology and metabolism. 2008. <http://dx.doi:10.1586/17446651.3.6.771>.

20.-Stefan N, Kantartzis K, Ulrich H. Causes and metabolic consequences of fatty liver. Endocrine reviews. 2008; 29(7):939-960.

21.-Fraser A, Longnecker M, Lawlor D. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated Factors: NHANES 1999–2004. Gastroenterology. 2007; 133(6):1814 – 1820.

22.-Radovick S, MacGillivray M. Turner Syndrome. Pediatric Endocrinology: a practical clinic guide. Department of pediatrics The Johns Hopkins University. 2007. <http://dx.doi:10.1007/978-1-60761-395-4>

23.-Roberts E.A. Non-Alcoholic Steatohepatitis in Children. Clinics in Liver Disease. 2007. <http://dx.doi:10.1016/j.cld.2007.02.008>

24.-Marchesini G, Marzocchi R. metabolic síndrome and NASH. Clinic in Liver Disease. 2007; (11): 105-117

25.-Fernández JR, Redden DT, et. Waist circumference percentiles in nationally representatite samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. Journal of pediatrics. 2004. 145:439-444

26.-Rocella E. et. Fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004. 114:568-569

27.-Tominaga K, Kurata J.H, et. Prevalence of Fatty Liver in Japanese Children and Relationship to Obesity: An Epidemiological Ultrasonographic Survey. Digestive Diseases and Science. 1995; 40(9):2002–2009

28- Cook S, Auinger P, et. – Growth curves for cardio – metabolic risk factors in children and adolescents. Journal of Pediatrics. 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.04.051>

14. Anexos

Anexo 1: Valores percentilares de cintura estimados para niños México Americanos de acuerdo a genero, (Fernández et al.)

EDAD	PERCENTILAS PARA NIÑOS					PERCENTILAS PARA NIÑAS				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
	41.0	41.8	43.3	44.3	46.2	41.4	42.1	43.9	44.8	47.1
	1.7	1.9	2.2	2.7	3.5	1.5	1.8	2.1	2.6	3.2
2	44.4	45.6	47.6	49.8	53.2	44.5	45.7	48.0	50.0	53.5
3	46.1	47.5	49.8	52.5	56.7	46.0	47.4	50.1	52.6	56.7
4	47.8	49.4	52.0	55.3	60.2	47.5	49.2	52.2	55.2	59.9
5	49.5	51.3	54.2	58.0	63.6	49.0	51.0	54.2	57.8	63.0
6	51.2	53.2	56.3	60.7	67.1	50.5	52.7	56.3	60.4	66.2
7	52.9	55.1	58.5	63.4	70.6	52.0	54.5	58.4	63.0	69.4
8	54.6	57.0	60.7	66.2	74.1	53.5	56.3	60.4	65.6	72.6
9	56.3	58.9	62.9	68.9	77.6	55.0	58.0	62.5	68.2	75.8
10	58.0	60.8	65.1	71.6	81.0	56.5	59.8	64.6	70.8	78.9
11	59.7	62.7	67.2	74.4	84.5	58.1	61.6	66.6	73.4	82.1
12	61.4	64.6	69.4	77.1	88.0	59.6	63.4	68.7	76.0	85.3
13	63.1	66.5	71.6	79.8	91.5	61.1	65.1	70.8	78.6	88.5
14	64.8	68.4	73.8	82.6	95.0	62.6	66.9	72.9	81.2	91.7
15	66.5	70.3	76.0	85.3	98.4	64.1	68.7	74.9	83.8	94.8
16	68.2	72.2	78.1	88.0	101.9	65.6	70.4	77.0	86.4	98.0
17	69.9	74.1	80.3	90.7	105.4	67.1	72.2	79.1	89.0	101.2
18	71.6	76.0	82.5	93.5	108.9	68.6	74.0	81.1	91.6	104.4

Anexo 2: Valores percentilares de triglicéridos en niñas de acuerdo a edad. (NHANES III)

Años (niños)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
0-4	30	34	41	53	69	87	102
5-9	31	34	41	53	6	88	14
10-14	33	38	46	61	80	105	129
15-19	38	44	56	71	94	124	152
(niñas)							
0-4	35	39	46	61	79	99	115
5-9	33	37	45	57	73	93	108
10-14	38	45	56	72	93	117	135
15-19	40	45	55	70	90	117	136

Anexo 3: Valores percentilares de colesterol HDL en niñas de acuerdo a edad. (NHANES III)

Cuadro 4. Percentilas de cifras de colesterol HDL (mg/dL) de acuerdo al sexo en población pediátrica de 5 a 19 años

Años (niños)	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
5-9	39	43	50	56	65	72	76
10-14	38	41	47	57	63	73	76
15-19	31	35	40	47	54	61	65
(niñas)							
5-9	37	39	48	54	63	69	75
10-14	38	41	46	54	60	66	72
15-19	36	39	44	53	63	70	76

Anexo 4: Percentiles de presión arterial en niñas de acuerdo a edad y talla

Cuadro 3. Tablas de referencia internacional para percentilar presión arterial de acuerdo a edad y sexo

Edad (años)	Percentila de talla	Niños						Niñas					
		(sistólica)			(diastólica)			(sistólica)			(diastólica)		
		50	90	95	50	90	95	50	90	95	50	90	95
3	25	89	103	107	45	60	64	88	102	105	48	62	66
	50	91	105	109	46	61	65	89	103	107	49	63	67
	75	93	107	110	47	62	66	91	104	108	50	64	68
	90	94	108	112	48	63	67	92	106	109	50	64	68
5	25	93	106	110	52	67	71	91	105	108	53	67	71
	50	95	108	112	53	68	72	93	106	110	54	68	72
	75	96	110	114	54	69	73	94	107	111	55	69	73
	90	98	111	115	55	69	74	95	109	112	55	69	73
7	25	95	109	113	56	71	75	95	108	112	56	70	74
	50	97	111	115	57	72	76	96	109	113	57	71	75
	75	99	113	117	58	73	77	97	111	115	58	72	76
	90	100	114	118	59	74	78	99	112	116	58	72	76
9	25	98	112	116	59	74	78	98	112	115	58	72	6
	50	100	114	118	60	75	79	100	113	117	59	73	77
	75	102	115	119	61	76	80	101	114	118	60	74	78
	90	103	117	121	61	76	81	102	116	119	61	75	79
11	25	102	115	119	60	75	79	102	116	119	60	74	78
	50	104	117	121	61	76	80	103	117	121	61	75	79
	75	105	119	123	62	77	81	105	118	122	62	76	80
	90	107	120	124	63	78	82	106	119	123	63	77	81
13	25	106	120	124	61	76	80	106	119	123	62	76	80
	50	108	122	126	62	77	81	107	121	124	63	77	81
	75	110	124	128	63	78	82	109	122	126	64	78	82
	90	111	125	129	64	79	83	110	123	127	65	79	83
15	25	112	125	129	63	78	82	109	122	126	64	78	82
	50	113	127	131	64	79	83	110	123	127	65	79	83
	75	115	129	133	65	80	84	111	125	129	66	80	84
	90	117	130	134	66	80	85	113	126	130	67	81	85
17	25	116	130	134	66	81	86	110	123	127	65	79	83
	50	118	132	136	67	82	87	111	125	129	66	80	84
	75	120	134	138	68	83	87	113	126	130	67	81	85
	90	121	135	139	69	84	88	114	127	131	67	81	85

Anexo 5:

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con ST.

Variable	Media	DE
Edad	13.2±2.62	
Peso (kg)	38.24	13.49
Talla (mts)	1.29	0.11
Índice de masa corporal (IMC)	22.71	4.69
Circunferencia de cintura (cm)	72.11	8.72
Presión arterial (mmHg)	99.41	11.37
Glucosa	87.16	11.62
Insulina (mUI/ml)	12.4	8.19
ALT*	47.98	28.44
AST**	40.23	34.83
Colesterol total	169.63	33.67
Triglicéridos	129.14	66.58
Colesterol HDL ***	48.11	11.84
Colesterol LDL ****	101.5	32.21
HOMA IR*****	2.65	1.72

Fuente.- Base de datos de de pacientes con síndrome de Turner del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

*ALT= Alanino aminotransferasa

**AST= Aspartato aminotransferasa

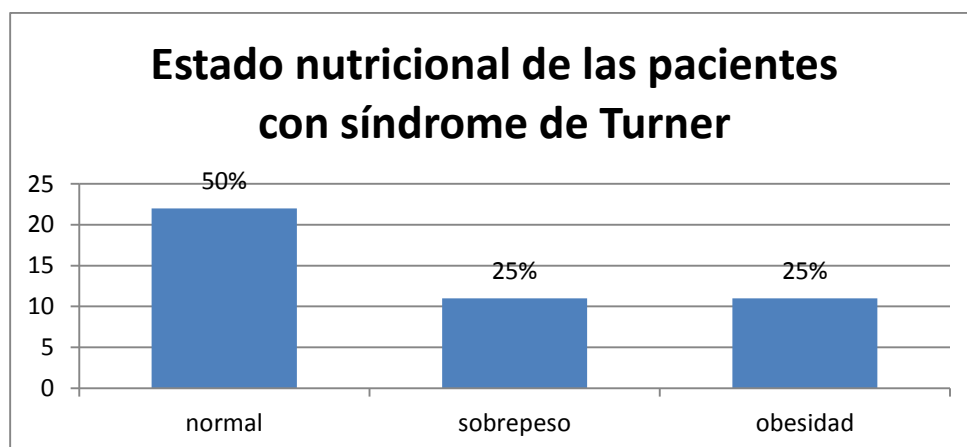
***HDL= Lipoproteína de alta densidad.

****LDL= Lipoproteína de baja densidad

*****HOMA IR= Modelo homeostático de insulino-resistencia.

Anexo 6.

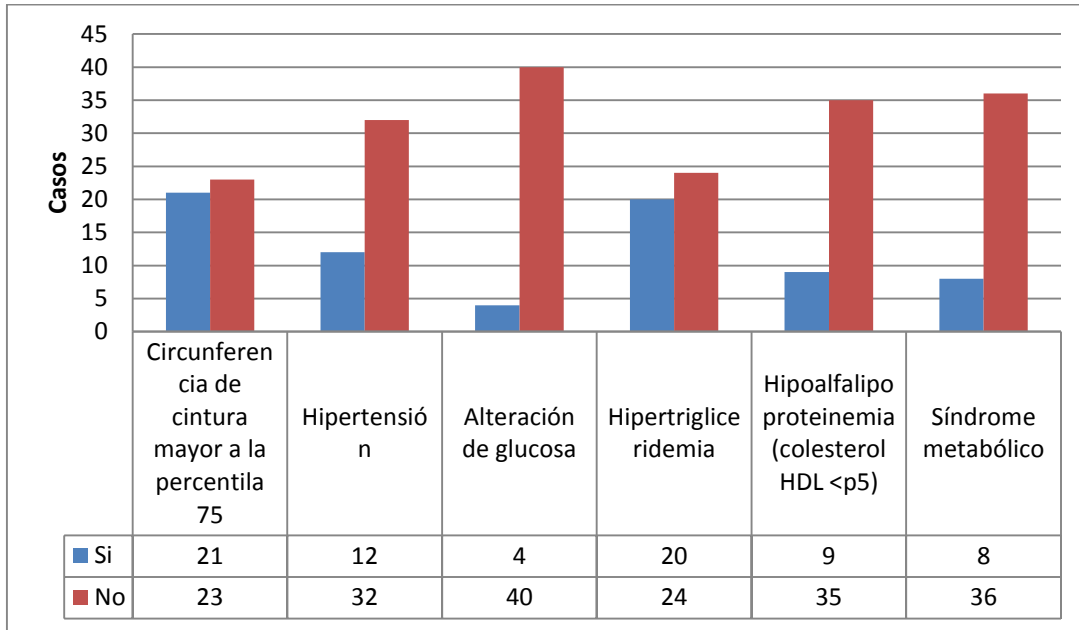
Gráfica 1.- Estado nutricional de las pacientes con síndrome de Turner.



Fuente.- Pacientes con síndrome de Turner del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
n = 44

Anexo 7.

Gráfica 2. Alteraciones clínicas y bioquímicas de las pacientes con síndrome de turner.



Fuente.- Pacientes con síndrome de Turner del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
n = 44

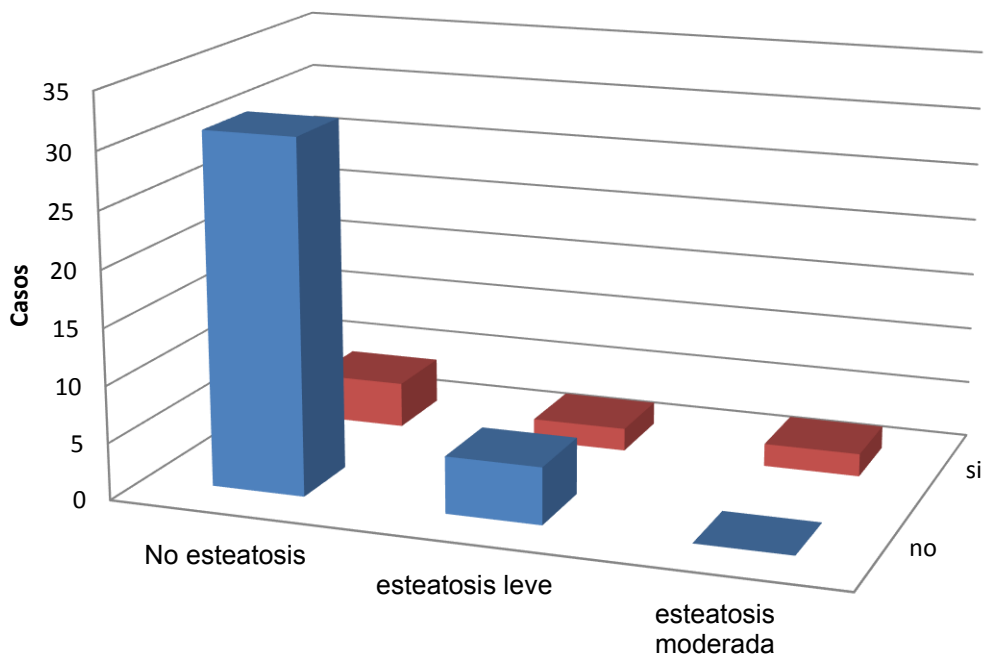
Anexo 8.

Cuadro 3. Pacientes con síndrome de Turner con síndrome metabólico y esteatosis Hepática

S. METABOLICO	ESTEATOSIS HEPATICA			TOTAL
	NO	LEVE	MODERADA	
NO	31	5	0	36
SI	4	2	2	8
TOTAL	35	7	2	44

P: 0.002

Gráfica 3.- Relación de pacientes con síndrome de Turner con síndrome metabólico y esteatosis hepática.

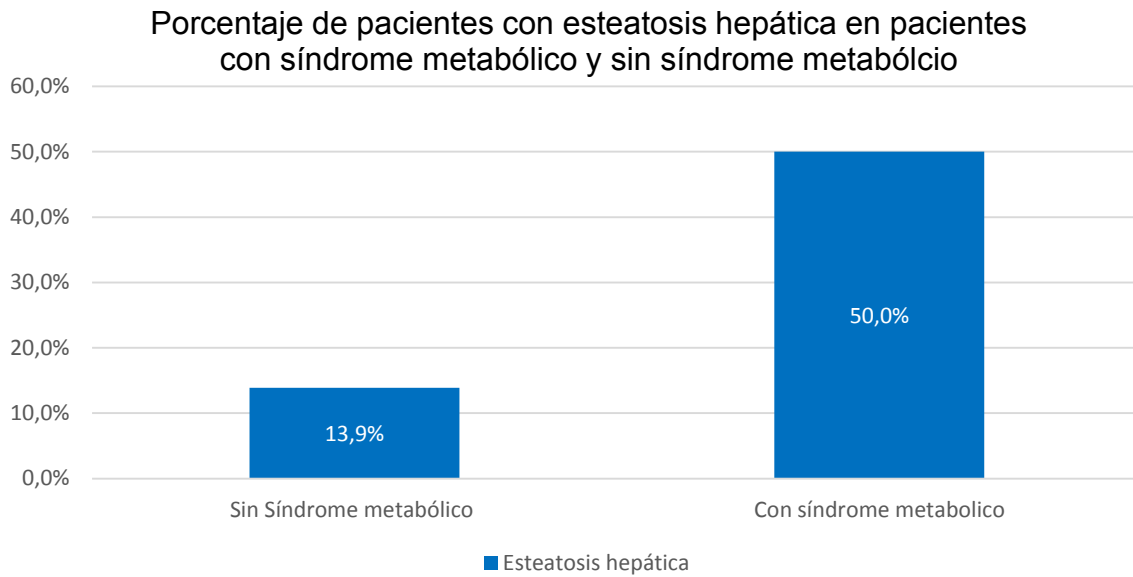


	No esteatosis	esteatosis leve	esteatosis moderada
■ no	31	5	0
■ si	4	2	2

Fuente.- Base de datos de expedientes de pacientes con síndrome de Turner del Hospital Infantil de México, Federico Gómez - n=44

No= Sin síndrome metabólico - Si= Síndrome metabólico

Grafica 4.



Anexo 9.

Cuadro 4. Pacientes con síndrome de Turner con esteatosis hepática y transaminasemia

TRANSAMINASEMIA	ESTEATOSIS HEPATICA		
	NO	SI	TOTAL
NO	18	1	19
SI	17	8	25
TOTAL	35	9	44

P: 0.56

Anexo 10.

Cuadro 5. Análisis bivariado para el desarrollo de esteatosis hepática

Variable	Media	Desviación estándar	Valor de p	IC 95%	
				inferior	superior
Peso (kg)	50.51	12.11	0.001	-24.55	-6.31
IMC	27.75	3.90	0.00001	-9.32	-3.34
Circunferencia de cintura	80.44	5.98	0.001	-16.28	-4.66
TAS	107.44	10.29	0.016	-18.18	-2.01
Glucosa	92.44	16.87	0.13	-15.32	2.03
Insulina	14.73	8.12	0.62	-8.68	5.25
ALT	55.44	12.98	0.763	-26.93	19.9
Colesterol total	185.22	31.37	0.098	-51.68	4.65
Triglicéridos	161.11	90.02	0.096	-102.84	8.67
HDL	46.77	9.47	0.734	-11.63	8.26
HOMA IR	3.11	1.54	0.379	-1.87	0.72

Valor de p < 0.05

Anexo 11.

Cuadro 6. Análisis multivariado para desarrollo de esteatosis hepática (regresión logística).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I for EXP(B)	
							Inferior	Superior
Circunferencia de cintura >p75	-2.98	1.43	4.28	1	0.038	0.05	0.003	0.853
Hipertensión	-1.77	1.17	2.28	1	0.131	0.17	0.017	1.695
Alteración de glucosa	2.44	1.80	1.84	1	0.175	11.52	0.338	393.364
Transaminasemia	2.08	1.33	2.43	1	0.119	8.01	0.587	109.608
Hipertrigliceridemia	0.66	1.24	0.28	1	0.592	1.94	0.17	22.282
Hipoalfalipoproteinemia	-2.61	1.86	1.95	1	0.162	0.07	0.002	2.864
Constante	-1.10	1.81	0.37	1	0.542	0.33		

Valor de p < 0.05